PCT

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL Oficina Internacional

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(51) Clasificación Internacional de Patentes 7:

C07D 471/00

(11) Número de publicación internacional:

WO 00/08021

(43) Fecha de publicación internacional:

17 de Febrero de 2000 (17.02.00)

(21) Solicitud internacional:

PCT/ES99/00250

A2

(22) Fecha de la presentación internacional:

4 de Agosto de 1999 (04.08.99)

(30) Datos relativos a la prioridad:

P 9801694

6 de Agosto de 1998 (06.08.98) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): QUIMICA SINTETICA, S.A. [ES/ES]; C. de l'Acer, 24, E-08004 Barcelona (ES).

(72) Inventor; e

(75) Inventor/solicitante (sólo US): LABRIOLA, Rafael [AR/AR]; Ruta 8 – Km. 60, Calle 10, Parque Industrial Pilar, 1629 Buenos Aires (AR).

(74) Mandatarios: PONTI SALES, Adelaida etc.; C. Consell de Cent, 322, E-08007 Barcelona (ES). (81) Estados designados: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada

Sin informe de búsqueda internacional, será publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe.

- (54) Title: PROCESS FOR PREPARING N,N,6- TRIMETHYL-2 -(4-METHYLPHENYL)- IMIDAZO-[1,2-A] --PYRIDINE-3-ACETAMIDE AND SALTS THEREOF
- (54) Título: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR N,N,6- TRIMETIL-2- (4-METILFENIL)- IMIDAZO-[1,2-A] -PIRIDINA-3-ACETAMIDA Y SUS SALES

(57) Abstract

The process comprises reducing the hydroxyester of formula (X) by making it react in DMF successively with an imine salt of formula (XIII) formed "in situ" with thionyl chloride and dimethylformamide, and subsequent reduction with an appropriate reducer in order to form the ester of formula (XII) which is then reacted with dimethylamine in a polyhydroxylated solvent medium in appropriate temperature conditions.

(57) Resumen

Comprende reducir el hidroxiéster de fórmula (X) haciéndolo reaccionar en DMF sucesivamente con una sal de iminio de fórmula (XIII) formada "in situ" con cloruro de tionilo y dimetilformamida, y reducción subsiguiente con un reductor apropiado para formar el éster de fórmula (XII), que después se hace reaccionar con dimetilamina en un medio solvente polihidroxilado y a una temperatura adecuada.

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

SI Eslovenia SK Eslovaquia SN Senegal
SZ Swazilandia
TD Chad
TJ Tayikistán slava de TM Turkmenistán
TR Turquía
TT Trinidad y Tabago
UA Ucrania
UG Uganda
US Estados Unidos de Améric
UZ Uzbekistán
VN Viet Nam
YU Yugoslavia
ZW Zimbabwe
a.

1

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR N,N,6-TRIMETIL-2(4-METILFENIL)-IMIDAZO-[1,2-a]-PIRIDINA-3-ACETAMIDA Y SUS SALES

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento para preparar N,N,6-Trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazo-[1,2-a]-piridina-3-acetamida y sus 10 sales.

Antecedentes de la invención

La N,N,6-Trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazo-[1,2-a]15 piridina-3-acetamida es una sustancia que presenta
actividad clínica como hipnótico [P. George et al. Actual.Chim.Thér. 18, 215 (1990), P. George et al. Imidazopyridines in Sleep Disorders - De. J.P. Sauvanet,
S.Z. Langer and P.L. Moselli - Raven Press - New York,
20 1988, p.11], y tiene la particularidad de no pertenecer al
grupo de las benzodiazepinas, generador hasta ahora de la
mayor parte de las drogas en uso con la actividad
mencionada.

25 Esta sustancia tiene la fórmula estructural (I)

$$H_3C$$
 CH_2
 $CON(CH_3)_2$

Existen procedimientos para la obtención de la N,N,6-trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-a]piridina-3-acetamida de fórmula (I) [Patentes Europeas N° 50563 y 251589 y Francesa N° 2600650] donde la preparación de esta 5 sustancia se hace por reacción de la imidazo[1,2-a]piridina (II) y un acetal de las N,N-dimetil-glioxamidas (fórmula III)

10

donde R representa un grupo alquilo dando lugar a la hidroxiamida de **fórmula (IV)**, sin pasar por el éster como producto intermedio.

$$H_3C$$
 HO
 CH_3
 $CON(CH_3)_2$
(IV)

15

Descripción de la invención

El procedimiento objeto de la presente solicitud 20 para la obtención de la sustancia con la estructura (I), consiste en hacer reaccionar la 2-amino-5-metil piridina de fórmula (V) con la 4-metil-haloacetofenona de fórmula (VI), para dar la 6-metil-2-(4-metilfenil)-imidazo

3

[1,2-a]piridina de fórmula (II).

$$CH_3$$
 NH_2
 CH_3
 $X-CH_2-C-X$
 CH_2X
 CH_2X
 CH_2X
 CH_2X

La primera fase de la reacción para la obtención de 5 (VI) a partir de un haluro de ácido de fórmula (VII), donde X es Cl o Br, se lleva a cabo en tolueno, mediante la adición de un ácido de Lewis como catalizador, tal como el cloruro de aluminio o el cloruro férrico.

La temperatura debe ser menor a 10 °C.

10 En la segunda fase se trabaja en medio alcalino, mediante la adición de una base tal como bicarbonato de sodio o de potasio en el mismo solvente anterior, al cual se le agrega un alcohol de entre uno y tres carbonos.

La temperatura de trabajo está entre 40 y 70 °C.

15 La 6-metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]piridina (II) se la hace reaccionar con glioxalato de metilo de fórmula (VIII) o su hemiacetal metílico (IX) para dar lugar al hidroxiéster de fórmula (X), descrito por primera vez en la invención.

4

CHO
$$CO_2CH_3$$
 $CH-CO_2CH_3$ (VIII) (IX)

 H_3C CH_3 CH_3

Esta reacción se lleva a cabo utilizando como solvente un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano o 5 tricloroetileno a una temperatura entre 40 y 70 °C.

La eliminación del grupo hidroxilo se lleva a cabo mediante la sustitución por un cloro, a través de la reacción con la sal de iminio generada con cloruro de tionilo y dimetilformamida. El compuesto halogenado (XI) 10 formado no se aísla y se lo reduce dando lugar al éster (XII).

$$H_3C$$
 CH_3
 CH_3

Es de destacar que los compuestos intermedios (X), 15 (XI) y (XII) obtenidos en el procedimiento de la invención para la obtención del compuesto (I) son nuevos y no han

5

sido descritos anteriormente en la literatura.

Para la obtención de (XI) se trabaja en un solvente halocarbonado tal como el diclorometano, el cloroformo o el 1,2-dicloroetano y a una temperatura de reacción entre 5 0 y 30°C.

La reacción de (XI) para dar lugar a (XII) se realiza en el mismo solvente anterior mediante el agregado de una sustancia reductora, tal como el hidrosulfito de sodio o el formaldehído sulfoxilato de sodio.

10 La temperatura de reacción debe estar entre 10 y 50°C.

La reacción de (XII) con dimetilamina en un solvente polihidroxilado tal como etilenglicol o propilenglicol, da lugar a la amida (I).

La amida de fórmula (I), por disolución en un alcohol tal como metanol, etanol o isopropanol y adición de una solución de un ácido tal como tartárico, oxálico, acético, en el mismo solvente, da lugar a la obtención de las sales correspondientes. La relación molar de ácido agregado 20 respecto de la amida está entre 0,4:1 a 1:1.

En las preparaciones descriptas en la presente invención, el empleo del éster metílico del ácido glioxílico (VIII) o su hemiacetal metílico (IX) presenta ventajas respecto de la sustancia (III), utilizada en las 25 patentes mencionadas, por tratarse de sustancias más accesibles y económicas.

También se evita, con el presente procedimiento, el empleo de solventes peligrosos, como el éter isopropílico, así como el aislamiento del compuesto clorado (XI), lo 30 cual simplifica el proceso y elimina una etapa de reacción.

Otra diferencia importante del presente invento, es el empleo de la sal de cloriminio (XIII) como reactivo para la obtención del cloro éster (XI).

6

Este reactivo permite trabajar en condiciones más 5 suaves y por lo tanto más selectivas, lo cual se refleja en el rendimiento y particularmente en la pureza de los productos obtenidos. La amida (I) es obtenida como cristales incoloros, con un rendimiento del 73% para la transformación del hidroxiéster (X) en el éster (XII).

10 El sulfoxilato de sodio empleado en la reducción del intermediario clorado (XI), es un reactivo más económico y más simple en su empleo que el borohidruro de sodio.

A continuación se agrega, a solo título de ejemplos no limitativos, procedimientos detallados para mostrar las 15 posibilidades operativas de la presente invención.

EJEMPLO 1

6-METIL-2-(4-METILFENIL)-IMIDAZO[1,2-a]PIRIDINA (II)

20

En un reactor de 50 l colocar el tolueno (9,4 l) y añadir con agitación el tricloruro de aluminio (3,10 Kg).

Cuando la temperatura interior de la suspensión alcanza un valor de 0-5 °C, iniciar el agregado de una 25 solución de bromuro de α -bromo acetilo (2 l) en tolueno (2,8 l). La temperatura interior no deberá superar los 10 °C. Finalizada la adición mantener la temperatura interior entre 2 y 10 °C durante 45 minutos.

Agregar lentamente agua (13,2 l) de manera que la 30 temperatura interior no supere los 50 °C y mantener con agitación durante 1 hora. Decantar las fases y separarlas.

Extraer nuevamente la fase acuosa con tolueno (3,6 l

), reunir las fases orgánicas, lavarlas con agua $(5\ l\)$, bicarbonato de sodio 5% $(4\ l\)$, agua $(4\ l\)$ y por último con solución saturada de cloruro de sodio $(4\ l\)$.

Realizar un control por cromatografía en capa fina 5 sobre cromatofolios de sílica gel con indicador fluorescente, empleando como solvente de desarrollo benceno:acetato de etilo (9:1).

Colocar la fase orgánica final conteniendo el intermediario (VI, X=Br) en un reactor de 50 l y calentar 10 hasta llegar a una temperatura interior de unos 30 °C. Agregar entonces el bicarbonato de sodio (2,08 Kg) y una solución de 2-amino-5-metil-piridina (2,63 Kg) en metanol (4,5 l).

Finalizada la adición calentar la suspensión hasta 15 una temperatura interior de

58-62 °C, mantener esta temperatura durante 3 horas. Efectuar un control por cromatografía en capa fina, con el mismo sistema descripto.

Finalizada la reacción, enfriar la suspensión y 20 filtrar al vacío. Lavar el sólido con metanol $(2 \times 2,5 \ l \ y \ 1 \times 1,5 \ l)$, luego con agua caliente $(1 \times 16,6 \ l \)$ y por último con agua a la temperatura ambiente $(1 \times 3 \ l \)$.

Secar en estufa a 60 °C con corriente de aire durante 10 horas hasta peso constante.

25 Se obtienen 3,8 Kg (70,2 %) de un sólido cristalino levemente amarillento con PF: 208-208,5 °C y un título del 99,3 %.

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm): 7.83 (3H, d); 7.71 (1H, s); 7.51 (1H, d); 7.23 (2H, d); 6.99 (1H, dd); 2.38 (3H, s); 30 2.30 (3H, s).

IR (KBr) (cm⁻¹): 3131-2860; 1645.5; 1485.4; 1423.7; 1346.5; 825.7; 806.4; 735.0.

EM (70 eV) m/e (%): 223 (16.3); 222 (100); 221 (18.9); 220 (3.4); 92 (5.9); 65 (5.1).

EJEMPLO 2

6-METIL-2-(4-METILFENIL)-IMIDAZO [1,2-a]-PIRIDINA-3-(α -HIDROXI)-ACETATO DE METILO (X)

5

En un reactor de 50 l, cargar 1,2-dicloroetano (11 l), agregar con agitación el intermediario (II), (3,34 Kg) y luego el acetato de sodio anhidro (0,308 Kg).

Adicionar con agitación una solución de glioxalato de 10 metilo (VIII) (1,6 Kg) en 1,2-dicloroetano (5 l).

Iniciar el calentamiento hasta lograr una temperatura interior de 55 °C, mantener estas condiciones con agitación durante 3 horas. Realizar un control por cromatografía en capa delgada sobre sílica gel empleando 15 como solvente de desarrollo acetato de etilo:ciclohexano (6:4).

Finalizado el tiempo de reacción indicado, iniciar el enfriamiento de la mezcla de reacción.

Una vez fría la suspensión, filtrar el sólido al 20 vacío y lavar con 1,2-dicloroetano $(1 \times 3,5 \ l \ y \ 1 \times 1,5 \ l)$; luego con agua $(1 \times 13,4 \ l \ y \ 1 \times 3,4 \ l)$.

Secar en estufa a 60 °C con corriente de aire hasta peso constante.

Se obtienen 4,31 Kg (92,5 %) de un sólido incoloro 25 con P.F.: 205 °C con descomposición.

¹ H-RMN (CDCl₃): δ (ppm): 7.99 (1H, s); 7.53 (2H, d); 7.47 (1H, d); 7.18 (2H, d); 7.04 (1H, d); 5.80 (1H, s); 4.05-4.3 (1H, sa); 3.71 (3H, s); 2.38 (3H, s); 2.31 (3H, 30 s).

IR (KBr) (cm⁻¹): 3447.3; 1749.7; 1452.6; 1387.0; 1198.0; 1151.7; 1084.2; 823.7; 796.7.

EM (70 ev) m/e (%): 311 (2.0); 310 (9.0); 252 (19.7); 251 (100); 223 (3.6); 222 (2.0); 103 (1.1); 92 (4.4); 65 35 (2.8).

9

EJEMPLO 3

:

6-METIL-2-(4-METILFENIL)-IMIDAZO [1,2-a]-PIRIDINA-3-(α-5 HIDROXI)-ACETATO DE METILO (X)

En un reactor de 600 l, cargar diclorometano (260 l), agregar con agitación el intermediario (II), (95 Kg) y luego el acetato de sodio anhidro (8,8 Kg).

10 Adicionar con agitación una solución del hemiacetal metílico del glioxalato de metilo (IX) (75 Kg) (62 l) a la temperatura ambiente.

Iniciar el calentamiento hasta lograr una temperatura interior de 40-42 °C, mantener estas condiciones con 15 agitación durante 4 horas. Realizar un control por cromatografía en capa fina sobre sílica gel empleando como solvente de desarrollo acetato de etilo:ciclohexano (6:4).

Finalizado el tiempo de reacción indicado, iniciar el enfriamiento de la mezcla de reacción hasta una 20 temperatura de 5 °C.

Una vez fría la suspensión, centrifugar el sólido y lavar con diclorometano.

Secar en estufa con circulación de aire a la temperatura ambiente.

25 Suspender el sólido en agua (355 1) a 28 °C.

Centrifugar nuevamente lavando con agua.

Secar con corriente de aire a 60 °C.

Se obtienen 121,4 Kg (91.5 %) de un producto con las mismas características del obtenido en el ejemplo 2.

10

EJEMPLO 4

6-METIL-2-(4-METILFENIL)-IMIDAZO[1,2-a]-PIRIDINA-3-ACETATO DE METILO (XII)

5

En un reactor de 50 l, colocar cloroformo (9,6 l) y cloruro de tionilo (2,02 l). Enfriar a 5 °C y adicionar con agitación un a solución de dimetilformamida (2,0 l) en cloroformo (4,0 l). La reacción es exotérmica y se llega a 10 la temperatura ambiente.

Mantener con agitación, a esa temperatura, durante 45 minutos contados desde el inicio del agregado.

Enfriar la mezcla de reacción hasta una temperatura interior de 5-10 °C y adicionar, en porciones y con 15 agitación, el intermediario (X) (6,0 Kg) conjuntamente con otros 3,3 l de cloroformo.

Dejar agitando a la temperatura ambiente durante 2 horas.

Adicionar entonces en porciones, aldehido sulfoxilato 20 de sodio (Rongalite) y continuar la agitación durante 2 horas a una temperatura de 38-40 °C.

Calentar a 50 °C, agregar metanol (20 1) y filtrar a esta temperatura, lavando bien el precipitado con metanol a 50 °C.

25 Concentrar el filtrado por destilación a presión reducida hasta tener un volumen de unos 13 litros, eliminando el cloroformo por desplazamiento con metanol.

Agregar entonces agua (6 1), se calienta a 60 °C y filtrar.

30 Al filtrado, enfriado a 40 °C, agregar una solución de hidróxido de sodio 10 % (p/v) hasta pH 10-11.

Enfriar y filtrar.

Cristalizar este sólido crudo y húmedo de metanol (20 l), filtrando en caliente con carbón (0,1 Kg), agregando 35 agua (19 l) y enfriando.

Secar en estufa con corriente de aire incrementando la temperatura hasta 60 °C.

Se obtienen 4,16 Kg (73,1 %) de un sólido con P.F.: 133-135 °C.

5 ^{1}H -RMN (CDCl₃): δ (ppm): 7.83 (1H,s); 7.70 (2H, d); 7.55 (1H, d); 7.27 (2H, d); 7.06 (1H, dd); 4.02 (2H, s); 3.76 (3H, s); 2.40 (3H, s); 2.35 (3H, s).

IR (KBr) (cm⁻¹): 1726.6; 1392.8; 1331.1; 1228.8; 1176.8.

10 EM (70 ev) m/e (%): 296 (2.0); 295 (14.0); 294 (65.5); 237 (3.9); 236 (42.6); 235 (100), 233 (10.4); 221 (2.0); 220 (11.5); 219 (20.7); 92 (31.2); 86 (8.0); 84 (11.2); 65 (16).

15 EJEMPLO 5

. .

N,N,6-TRIMETIL-2-(4-METILFENIL)-IMIDAZO [1,2-a]-PIRIDINA-3-ACETAMIDA (I)

- 20 En un reactor de acero inoxidable de 50 l de capacidad, preparado para trabajar a presión, cargar una solución de dimetilamina en etilenglicol 39 % (p/p) (7,6 l) y adicionar lentamente y con agitación el intermediario (XII) (3,125 Kg).
- 25 Cerrar el equipo y calentar a una temperatura de 55-65 °C afín que la presión no supere los 35 psi.

Después de 3 horas, verificar la finalización de la reacción controlando por cromatografía en capa fina [cromatofolios de sílica gel con indicador fluorescente; 30 solvente de desarrollo: ciclohexano:cloruro de metileno:dietilamina (7:2:1)].

Enfriar la suspensión hasta despresurizar el equipo y volcarla sobre agua (12 1), contenida en un recipiente de acero inoxidable provisto de agitación mecánica. Agregar 35 otros 4 l de agua para terminar de transvasarla al

recipiente y limpiar el reactor.

Agitar la suspensión a la temperatura ambiente unas 2 horas.

Enfriar a 10 °C, filtrar y lavar con agua (2 x 3 1).

Secar el producto obtenido en corriente de aire a 60 °C hasta peso constante.

Recristalizar de acetonitrilo (17 l) el sólido crudo.

Enfriar, filtrar, lavar y secar a 60 °C en estufa concorriente de aire hasta peso constante.

Se obtienen 2,84 Kg (87 %) de producto incoloro con P.F.: 195-197 °C.

¹H-RMN (CDCl₃): δ (ppm): 7.98 (1H, s); 7.55 (2H, d); 7.52 (1H, d); 7.26 (2H, d); 7.04 (1H, dd); 4.07 (2H, s); 15 2.94 (3H, s); 2.88 (3H, s); 2.40 (3H, s); 2.35 (3H, s).

¹³C-RMN (CDCl₃) (con desacople de ¹H en banda ancha): 166.161; 143.959; 143.682; 137.187; 131.717; 129.139; 128.217; 127.230; 121.990; 121.449; 116.355; 113.560; 37.288; 35.632; 29.973; 21.079; 18.249.

20 IR (KBr) (cm⁻¹): 2980-3005; 1635.9; 1138.2; 825.7; 794.8.

EM (70 ev) m/e (%): 309 (5.0); 308 (41.2); 307 (100); 236 (68.2); 235 (71.9); 233 (22.9); 222 (2.1); 221 (4.8); 220 (27.4); 219 (51.4); 92 (51.6); 65 (37.9).

ANALISIS ELEMENTAL:

ENCONTRADO: C: 74.36 % H: 6.92 % N: 13.56 % CALCULADO: C: 74.24 % H: 6.89 % N: 13.67 %

30 EJEMPLO 6

25

N,N,6-TRIMETIL-2-(4-METILFENIL)-IMIDAZO [1,2-a]-PIRIDINA-3-ACETAMIDA - $[R-(R^*,R^*)]-2$,3-DIHIDROXIBUTANODIOATO (2:1).

35 En un reactor de 50 l cargar metanol (25 l) y

13

adicionar la sustancia (I) (2,44 Kg).

Calentar hasta disolución y agregar una solución de ácído L-(+) tartárico (0,6 Kg) en metanol (4,5 l).

Concentrar por destilación hasta tener un volumen de 5 unos 18 l, enfriar y filtrar, lavando con el mismo solvente.

Secar el producto en corriente de aire, incrementando la temperatura hasta alcanzar unos 60 °C.

Se obtienen así 2,82 Kg (93 %) del compuesto de 10 referencia con P.F.: 193-195 °C con descomposición.

IR (KBr) (forma anhidra) (cm⁻¹): 1645.5; 1404.4; 1344.6; 1275.1; 1147.8; 1138.2; 1115.0; 1076.4; 1022.4; 918.3; 825.7; 794.8; 719.6; 621.2; 600.0.

15

.

ANALISIS ELEMENTAL:

ENCONTRADO: C: 66.06 % H: 6.32 % N: 10.95 % CALCULADO: C: 65.97 % H: 6.28 % N: 10.99 %

14

REIVINDICACIONES

 Procedimiento para preparar N,N,6-trimetil-2-(4-metilfenil)-imidazo[1,2-a]-piridina-3-acetamida de
 fórmula (I):

$$H_3C$$
 CH_2
 $CON(CH_3)_2$

(I)

caracterizado porque comprende reducir el hidroxiéster de fórmula (X)

10

15

haciéndolo reaccionar en DMF sucesivamente con una sal de iminio de fórmula (XIII) formada "in situ" con cloruro de tionilo y dimetilformamida,

$$CI-CH=N$$
 CH_3
 CH_3

. (XIII)

y reducción subsiguiente con un reductor apropiado para formar el éster de fórmula (XII),

$$H_3C$$
 CH_3
 CH_3
 CH_3

que después se hace reaccionar con dimetilamina en un medio solvente polihidroxilado y a una temperatura 5 adecuada.

- 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho reductor apropiado para formar el éster de fórmula (XII) se selecciona entre formaldehido sulfoxilato de sodio o hidrosulfito de sodio que después se hace 10 reaccionar con dimetilamina en un medio solvente polihidroxilado tal como etilenglicol o propilenglicol y a una temperatura comprendida entre 30 y 70 °C.
- 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicho 6-metil-2-(4-15 metilfenil)-imidazo[1,2-a]-piridina-3-(α-hidroxi)-acetato de metilo de fórmula (X) se obtiene por reacción del compuesto (II) con glioxalato de metilo de fórmula (VIII) o su hemiacetal metílico de fórmula (IX)

(II)

16

en un solvente clorado tal como cloroformo, 1,2-dicloroetano o tricloroetileno, a una temperatura entre 40 y 70 °C.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque dicho 6-metil-2-(4-metilfenil)imidazo[1,2-a]-piridina de fórmula (II), es el producto de reacción de la 2-amino-5-metil-piridina de fórmula (V) con una α-halo-4-metil acetofenona de fórmula (VI) (X= Cl ó 10 Br)

$$\begin{array}{c} CH_3 \\ \hline \\ NH_2 \\ \hline \\ (V) \\ \hline \\ CH_2X \\ \hline \\ (VI) \\ \end{array}$$

en tolueno y un alcohol de entre uno y tres carbonos, mediante el agregado de una base tal como bicarbonato de sodio o de potasio a una temperatura de trabajo entre 40 y 15 70 °C.

5. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se hace reaccionar la base libre de fórmula (I) con un ácido tal como tartárico, oxálico o acético en un medio alcohólico 20 utilizando como solvente metanol, etanol o isopropanol y empleando una relación molar de ácido respecto de la base entre 0,4:1 y 1:1 y cristalizando la sal correspondiente con un grado de pureza apropiado para su empleo en medicina humana.